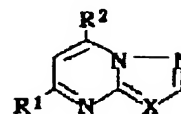


EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 07309872
PUBLICATION DATE : 28-11-95

APPLICATION DATE : 06-03-95
APPLICATION NUMBER : 07045596

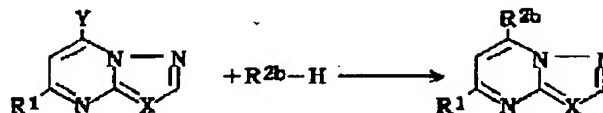


I

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC;

INVENTOR : YASUDA TSUNEO;

INT.CL. : C07D487/04 C07D487/04 A61K 31/505
A61K 31/505 A61K 31/505 A61K
31/505 A61K 31/505 A61K 31/505
A61K 31/505 C07D519/00



TITLE : FUSED-RING PYRIMIDINE
DERIVATIVE AND ANALGESIC AGENT

II

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a fused-ring pyrimidine derivative useful as an analgesic agent or various kinds of other medicines.

CONSTITUTION: A fused-ring pyrimidine derivative of formula I [X is N or CH; R¹ is a lower alkyl; R² is NRR³ (R is H or a lower alkyl; R³ is a phenylloweralkyl having a lower alkoxy, one or two halogens or a methylenedioxy on the phenyl ring or an indanyl), etc.], e.g. 7-(4-acetylamino) phenylthio-5-butylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine. This compound is obtained through a condensation reaction between a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine halide derivative and HNRR³ according to the scheme of formula II (R^{2b} is NRR³; Y is a halogen).

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-309872

(43)公開日 平成7年(1995)11月28日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 2	7019-4C		
	1 4 6	7019-4C		
A 6 1 K 31/505	A A G			
	A A H			
	A B E			

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 37 頁) 最終頁に続く

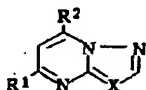
(21)出願番号	特願平7-45596	(71)出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成7年(1995)3月6日	(72)発明者	井上 誠 徳島県鳴門市大津町木津野字野神ノ越122-3
(31)優先権主張番号	特願平6-53583	(72)発明者	小路 恭生 徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2 新星ビル302号
(32)優先日	平6(1994)3月24日	(72)発明者	岡村 隆志 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 縮環ピリミジン誘導体及び鎮痛剤

(57)【要約】

【構成】本発明は、一般式

【化1】



〔式中、XはN又はCHを、R¹は低級アルキル基を、R²は例えば基-NHR³ (R³はフェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~2個を有するフェニル低級アルキル基)等の各基を示す。〕で表わされる縮環ピリミジン誘導体を提供する。

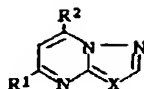
【効果】本発明縮環ピリミジン誘導体は、例えば虚血一再灌流障害改善剤、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤等の各種医薬品として、殊に鎮痛剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】

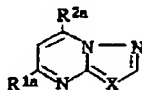


〔式中、XはN又はCHを、R¹は低級アルキル基を、R²は(I)基-NRR³ (Rは水素原子又は低級アルキル基を、R³はフェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~2個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基あるいはインダニル基を示す)、(II)基-NR⁴R⁵ (R⁴はビリジル基を、R⁵は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)、又は(III)基-SR⁶ (R⁶はXがNのとき、ビリジル基又は低級アルカノイルアミノフェニル基であり、XがCHのとき、置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基、ハロゲン置換フェニル基、置換基としてヒドロキシル基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基、ナフチル基あるいは以下のa)~m)から選ばれる複素環基を示す。

a) ニトロ基もしくは1~4個のハロゲン原子で置換されたビリジン環基、b) ピリミジン環基、c) キノリン環基、d) 1-低級アルキルテトラゾール環基、e) 1-低級アルキルイミダゾール環基、f) 2-チアゾリン環基、g) ベンゾチアゾール環基、h) ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基、i) 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール環基、j) 低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、k) 5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、l) 9H-プリン環基及びm) オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン環基)をそれぞれ示す。〕で表わされる縮環ピリミジン誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】

〔式中、XはN又はCHを、R¹は低級アルキル基を、

10

20

30

40

2

R²は(I)基-NHR³ (R³はフェニル環上に低級アルコキシ基2個を有するフェニル低級アルキル基を示す)、又は(II)基-SR⁶ (R⁶はXがNのとき、ビリジル基であり、XがCHのとき、フェニル環上に低級アルキル基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール-2-イル基、N-低級アルカノイルアミノフェニル基、置換基としてヒドロキシル基及びニトロ基を有するフェニル基、9H-プリン-6-イル基又は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)をそれぞれ示す。)で表される請求項1記載の縮環ピリミジン誘導体。

【請求項3】 XがCHでR¹がn-ブチル基である請求項2記載の縮環ピリミジン誘導体。

【請求項4】 R²がベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、5, 7-ジ-t-ブチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、4-(N-アセチルアミノ)フェニルチオ基、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルチオ基、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基又は2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基である請求項3記載の縮環ピリミジン誘導体。

【請求項5】 請求項1~4のいずれかに記載の縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤。

【請求項6】 請求項3又は4に記載の縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規な縮環ピリミジン誘導体及びこれを有効成分とする鎮痛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明の縮環ピリミジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

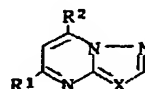
【発明が解決しようとする課題】 本発明は後記するように鎮痛剤その他の各種医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば下記一般式(1)で表わされる新規な縮環ピリミジン誘導体が提供される。

【0005】

【化3】



(1)

【0006】 上記一般式(1)中、XはN又はCHを、R¹は低級アルキル基を、R²は(I)基-NRR

³ (Rは水素原子又は低級アルキル基を、R³はフェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~2個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基あるいはインダニル基を示す)、(II)基-NR⁴R⁵(R⁴はピリジル基を、R⁵は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)、又は(III)基-SR⁶(R⁶はXがNのとき、ピリジル基又は低級アルカノイルアミノフェニル基であり、XがCHのとき、置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基、ハロゲン置換フェニル基、置換基としてヒドロキシル基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基、ナフチル基あるいは以下のa)~m)から選ばれる複素環基を示す。

【0007】a)ニトロ基もしくは1~4個のハロゲン原子で置換されたピリジン環基、b)ピリジン環基、c)キノリン環基、d)1-低級アルキルテトラゾール環基、e)1-低級アルキルイミダゾール環基、f)2-チアゾリン環基、g)ベンゾチアゾール環基、h)ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基、i)置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール環基、j)低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、k)5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基、l)9H-プリン環基及びm)オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン環基をそれぞれ示す。

【0008】上記一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。

【0009】即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0010】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0011】低級アルカノイルアミノフェニル基としては、4-アセチルアミノフェニル、3-アセチルアミノフェニル、2-アセチルアミノフェニル、4-プロピオニルアミノフェニル、4-ブチルアミノフェニル、4-バレリルアミノフェニル、4-ピバロイルアミノフェニル、4-ヘキサノイルアミノフェニル、4-ヘプタノイルアミノフェニル基等を例示できる。

【0012】N-低級アルカノイルアミノ基としては、

N-アセチルアミノ、N-プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、N-バレリルアミノ、N-ピバロイルアミノ、N-ヘキサノイルアミノ、N-ヘプタノイルアミノ基等を例示できる。

【0013】N-低級アルキルアミノ基としては、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ基等を例示できる。

【0014】低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-アセチル-N-アセチル-N-プロピルアミノ、N-アセチル-N-イソプロピルアミノ、N-アセチル-N-ブチルアミノ、N-アセチル-N-ペンチルアミノ、N-アセチル-N-ヘキシルアミノ、N-プロピオニル-N-メチルアミノ、N-ブチル-N-メチルアミノ、N-バレリル-N-メチルアミノ、N-ピバロイル-N-メチルアミノ、N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ、N-ヘプタノイル-N-メチルアミノ基等を例示できる。

【0015】N-低級アルキルスルホニルアミノ基としては、N-メチルスルホニルアミノ、N-エチルスルホニルアミノ、N-プロピルスルホニルアミノ、N-イソプロピルスルホニルアミノ、N-ブチルスルホニルアミノ、N-ペンチルスルホニルアミノ、N-ヘキシルスルホニルアミノ基等を例示できる。

【0016】低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、カルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等を例示できる。

【0017】カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。

【0018】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-エトキシカルボニルペンチル、6-エトキシカルボニルヘキシル、2-ブトキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等を例示できる。

【0019】ハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素、沃素を例示できる。

【0020】ピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基を例示できる。

【0021】ナフチル基としては、1-ナフチル、2-ナフチル基を例示できる。

【0022】インダニル基としては、1-インダニル、2-インダニル基を例示できる。

【0023】5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基としては、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-イソプロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0024】フェニル環上に低級アルコキシ基又はハロゲン原子の1~2個もしくはメチレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基としては、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、1-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2, 3-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3-(4-メトキシフェニル)プロピル、4-(4-メトキシフェニル)ブチル、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル、1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル、4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンチル、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)ヘキシル、2, 3-メチレンジオキシベンジル、3, 4-メチレンジオキシベンジル、1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル、3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピル、4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブチル、5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ペンチル、6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ヘキシル基等を例示できる。

【0025】置換基としてアミノ基、N-低級アルカノイルアミノ基、N-低級アルキルアミノ基、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる基の1個を有するフェニル基としては、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、2-(N-アセチルアミノ)フェニル、3-(N-アセチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチルアミノ)フェニル、4-(N-プロピオニルアミノ)フェニル、4-(N-メチルアミノ)フェニル、4-(N-エチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチル

1-N-メチルアミノ)フェニル、4-(N-アセチル-N-エチルアミノ)フェニル、4-メチルスルホニルアミノフェニル、3-メチルスルホニルアミノフェニル、2-メチルスルホニルアミノフェニル、4-メトキシカルボニルアミノフェニル、4-エトキシカルボニルエミノフェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、2-カルボキシフェニル、4-(1-カルボキシエチル)フェニル基等を例示できる。

【0026】ハロゲン置換フェニル基としては、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル基等を例示できる。

【0027】置換基としてヒドロキシル基及び少なくとも1個のハロゲン原子もしくはニトロ基を有するフェニル基としては、4-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジブロモフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3-クロロフェニル、4-ヒドロキシ-2-クロロフェニル、4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジニトロフェニル基等を例示できる。

【0028】複素環基としては、次のa)~m)の各基を例示できる。即ち、

a) ニトロ基もしくは1~4個のハロゲン原子で置換されたピリジン環基としては、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-3-ピリジル、4-ニトロ-2-ピリジル、3-ニトロ-2-ピリジル、2-ニトロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、3, 5-ジクロロ-4-ピリジル、2, 3, 5-トリクロロ-4-ピリジル、2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-ピリジル基等を例示できる。

【0029】b) ピリジン環基としては、2-ピリジニル、4-ピリジニル、5-ピリジニル、6-ピリジニル基等を例示できる。

【0030】c) キノリン環基としては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル基を例示できる。

【0031】d) 1-低級アルキルテトラゾール環基としては、1-メチルテトラゾール-5-イル、1-エチルテトラゾール-5-イル、1-プロピルテトラゾール-5-イル、1-ブチルテトラゾール-5-イル、1-ペンチルテトラゾール-5-イル、1-ヘキシルテトラゾール-5-イル基等を例示できる。

【0032】e) 1-低級アルキルイミダゾール環基としては、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-エチルイミダゾール-2-イル、1-プロピルイミダゾール-2-イル、1-ブチルイミダゾール-2-イル、1-ペンチルイミダゾール-2-イル、1-ヘキシルイミダゾール-2-イル基等を例示できる。

【0033】f) 2-チアゾリン環基としては、2-チアゾリン-2-イル、2-チアゾリン-4-イル、2-チアゾリン-5-イル基を例示できる。

【0034】g) ベンゾチアゾール環基としては、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル基を例示できる。

【0035】h) ニトロ基を有することのあるベンズイミダゾール環基としては、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル、4-ニトロベンズイミダゾール-2-イル、5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル基等を例示できる。

【0036】i) 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール環基としては、ベンゾオキサゾール-2-イル、6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、6-t-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-t-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5、7-ジ-t-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル、7-メチルベンゾオキサゾール-2-イル、7-t-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル、7-イソプロピルベンゾオキサゾール-2-イル、5、7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル、6-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル、5-カルボキシベンゾオキサゾール-2-イル、6-カルボキシベンゾオキサゾール-2-イル、5-カルボキシメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-(2-カルボキシエチル)ベンゾオキサゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルベンゾオキサゾール-2-イル、5-(2-エトキシカルボニルエチル)ベンゾオキサゾール-2-イル基等を例示できる。

【0037】j) 低級アルキル基を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基としては、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0038】k) 5-低級アルキル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環基としては、5-メ

チル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-エチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-プロピル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル、5-n-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基等を例示できる。

【0039】l) 9H-プリン環基としては、9H-プリン-6-イル、9H-プリン-2-イル、9H-プリン-8-イル基等を例示できる。

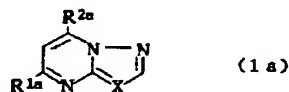
【0040】m) オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン環基としては、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-5-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-6-イル、オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-7-イル基等を例示できる。

【0041】上記一般式(1)で表わされる本発明の縮環ピリミジン誘導体は、動物、特に哺乳動物に対して、例えば虚血-再灌流障害改善作用、抗炎症、抗リウマチ、抗喘息、抗アレルギー、解熱、鎮痛等の薬理作用を示し、例えば虚血-再灌流障害改善剤、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤等の医薬品として有用である。

【0042】本発明の縮環ピリミジン誘導体中、抗炎症剤や鎮痛剤として好ましいものとしては、下記一般式(1a)で示される化合物を例示できる。

【0043】

【化4】



【0044】〔式中、XはN又はCHを、R^{1a}は低級アルキル基を、R^{2a}は(I)基-NHR^{3a}(R^{3a}はフェニル環上に低級アルコキシ基2個を有するフェニル低級アルキル基を示す)又は(II)基-SR^{6a}(R^{6a}はXがNのとき、ピリジル基であり、XがCHのとき、フェニル環上に低級アルキル基の1~2個を有することのあるベンゾオキサゾール-2-イル基、N-低級アルカノイルアミノフェニル基、置換基としてヒドロキシ基及びニトロ基を有するフェニル基、9H-プリン-6-イル基又は5-低級アルキルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基を示す)をそれぞれ示す。〕

また、抗炎症剤や鎮痛剤として好ましい上記化合物(1a)の内でも、XがCHでR^{1a}がn-ブチル基である化合物はより好適であり、之等の内でも特にR^{2a}がベンゾオキサゾール-2-イルチオ基、4-(N-アセチルアミノ)フェニルチオ基、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルチオ基、5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル基、5、7-ジ-t-ブチルベン

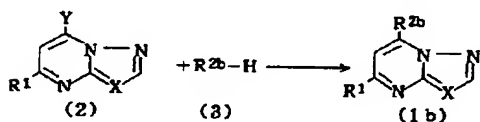
ゾオキサゾール-2-イルチオ基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基又は2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基である化合物は最適である。

【0045】上記一般式(1)で表わされる本発明誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を以下に反応工程式を挙げて説明する。

【0046】

【化5】

〔反応工程式-1〕

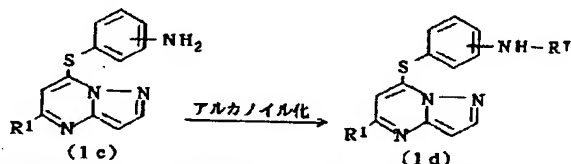


【0047】〔式中、R¹及びXは前記に同じ。R^{2b}は基-NRR¹ (R及びR¹は前記に同じ)又は基R⁶-S- (R⁶は前記に同じ)を示し、Yはハロゲン原子を示す。〕

反応工程式-1に示すように、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンハライド誘導体(2)と化合物(3)とを縮合させることにより、本発明化合物(1b)を得ることができる。

【0048】上記反応は一般に適当な溶媒中、脱酸剤の存在下又は非存在下で実施される。ここで用いられる脱酸剤としては、NaOH、KOH、NaHCO₃、K₂ *

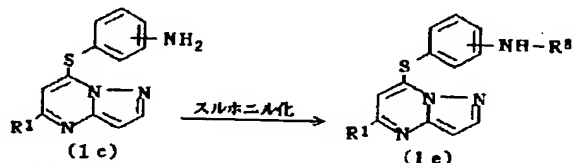
〔反応工程式-2〕



【0051】〔式中、R¹は前記に同じ。R⁷は低級アルカノイル基を示す。〕

上記反応工程式-2に示すように、化合物(1c)は酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させることにより、化合物(1d)に変換することができる。上記酸ハロゲン化物及び酸無水物としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸、塩化アセチル、塩化プロピオン、塩化ブチリル、塩化バレリル、塩化ヘキサノイル、塩化ヘプタノイル等を示す。

〔反応工程式-3〕



【0053】〔式中、R¹は前記に同じ。R⁸は低級アルキルスルホニル基を示す。〕

*CO₂等のアルカリ金属水酸化物、重炭酸塩、炭酸塩等の無機塩基又はトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第三級アミン類を例示できる。また溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の不活性有機溶媒が挙げられる。脱酸剤として無機塩基を使う場合には之等不活性有機溶媒と水との混合溶媒を用いるのが好ましい。またベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素も溶媒として使用し得る。

【0049】上記反応におけるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンハライド誘導体(2)と化合物(3)との使用割合は、特に限定されないが、通常前者に対して後者を等モル量〜過剰量用いるのがよい。また脱酸剤は通常ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンハライド誘導体(2)に対して等モル量〜過剰量用いるのが好適である。反応は冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも進行するが、通常0℃〜溶媒の還流温度範囲の温度条件を採用して行なわれ、一般に0.5〜15時間程度で終了する。

【0050】

〔化6〕

※タノイル等を例示できる。上記酸ハロゲン化物又は酸無水物の使用量は、通常化合物(1c)に対して1〜10倍当量程度とするのがよい。反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA) 等の溶媒中、20〜100℃程度の温度条件下で約1〜10時間を要して行なわれる。

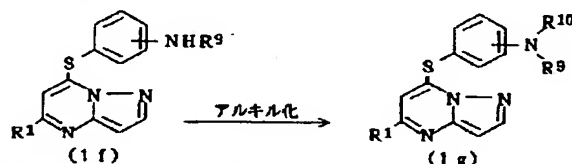
【0052】

〔化7〕

上記反応工程式-3に示す化合物(1c)のスルホニル化反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に、ハロゲン化

低級アルキルスルホニルと処理することにより行なわれる。不活性溶媒としては、例えばDMF、DMA、THF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム等を例示でき、塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を例示できる。またハロゲン化低級アルキルスルホニルとしては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化プロパンスルホニル、塩化ブタンスルホニル、塩化ペンタンスルホニル、*

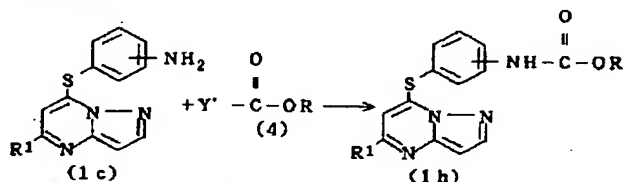
【反応工程式-4】



【0055】〔式中、R¹ は前記に同じ。R⁹ は水素原子又は低級アルカノイル基を、R¹⁰ は低級アルキル基をそれぞれ示す。〕

上記反応工程式-4に示す化合物(1f)のアルキル化反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルと処理することにより行なわれる。不活性溶媒としては、例えばDMF、DMSO、THF等を、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を例示できる。またハロゲン化アルキルとしては、例えば臭化メチル、ヨ※

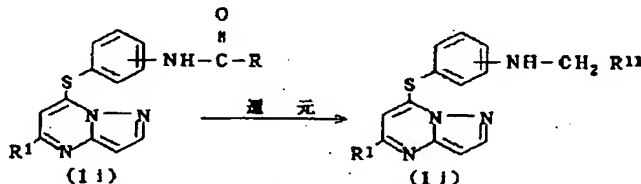
【反応工程式-5】



【0057】〔式中、R¹ は前記に同じ。Rは低級アルキル基を、Y' はハロゲン原子をそれぞれ示す。〕

上記反応工程式-5に示す化合物(1c)と化合物(4)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に行なわれる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等を、塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ルチジ★40

【反応工程式-6】



【0059】〔式中、R¹ は前記に同じ。R¹¹ は低級アルキル基を示す。〕

上記反応工程式-6に示す化合物(1i)の還元反応は、不活性溶媒中、還元剤を用いて行なわれる。不活性

*塩化ヘキサンスルホニル等を例示できる。上記化合物(1c)に対して、ハロゲン化低級アルキルスルホニルの使用量は通常1~3倍当量とするのがよく、塩基の使用量は通常1~5倍当量とするのがよい。反応は0℃~溶媒の沸点付近の温度条件下に、1~48時間程度を要して実施され、かくして化合物(1e)を得ることができる。

【0054】

【化8】

※ウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ペンチル、ヨウ化ヘキシル等が挙げられる。化合物(1f)に対して、ハロゲン化アルキルの使用量は通常1~3倍当量、塩基の使用量は通常1~5倍当量、好ましくは1~2倍当量とするのがよい。反応は0℃~溶媒の沸点の温度条件下で1~48時間を要して実施され、かくして化合物(1g)を得ることができる。

【0056】

【化9】

★ン等を例示できる。化合物(1c)に対して、化合物(4)の使用量は通常等モル~過剰量、塩基の使用量は通常等モル~過剰量とするのがよい。反応は0℃~還流温度の温度条件下で0.5~10時間を要して実施され、かくして化合物(1h)を得ることができる。

【0058】

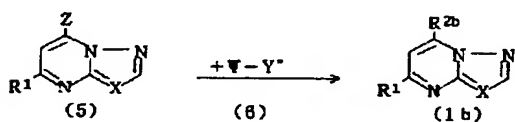
【化10】

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF等を、還元剤としては、例えばLiAlH₄等を例示できる。還元剤の使用量は、通常化合物(11)に対して等モル量以上とするのが好ましい。反応は0℃～溶媒の還流温度範囲の温度条件下に、10分～10時間を要して実施され、かくして化合物(11)を得ることができる。

【0060】

【化11】

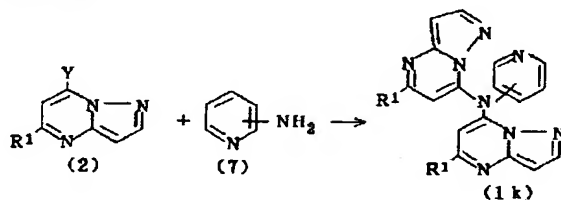
【反応工程-7】



【0061】【式中、R¹、R^{2b}及びXは前記と同じ。Zは基-SH又は基-NH₂を、Psiは前記R¹又はR⁴基を、Yはハロゲン原子をそれぞれ示す。】

反応工程-7に示すように、化合物(5)と化合物*

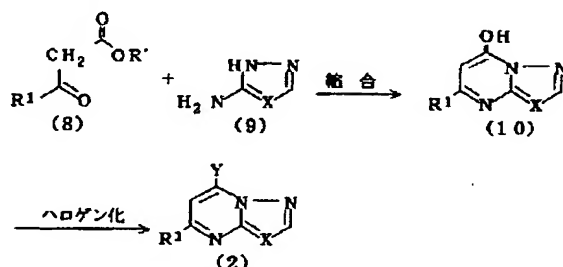
【反応工程-8】



【0064】【式中、R¹及びYは前記と同じ。】

当該反応は、反応工程-1の反応と同様の条件を採用して実施される。

【0065】前記反応工程-1及び-8において、出 30
発原料として使用される化合物(2)は、公知化合物及※
【反応工程-9】



【0067】【式中、R¹、X及びYは前記と同じ。R'は低級アルキル基を示す。】

上記反応工程-9に示す化合物(8)と化合物(9)との縮合反応は、酢酸、エタノール等の溶媒中、室温～溶媒の沸点の温度条件下で処理することにより行なわれる。化合物(8)と化合物(9)との使用割合は、一般にはほぼ等モル量とするのがよく、また反応は2～5時間程度を要して完了し、かくして化合物(10)が得られ

* (6) とを反応させることにより、本発明化合物(1b)を得ることができる。

【0062】上記反応は一般に適当な溶媒中、脱酸剤の存在下又は非存在下で実施される。ここで用いられる脱酸剤としては、NaOH、KOH、NaHCO₃、K₂CO₃等のアルカリ金属水酸化物、重炭酸塩、炭酸塩等の無機塩基又はトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第三級アミン類を例示できる。また溶媒としては、DMF、DMA等が挙げられる。化合物(5)に対して、化合物(6)は通常等モル量～過剰量用いられ、脱酸剤は通常等モル量～過剰量用いられるのが好適である。反応は、通常0℃～溶媒の還流温度範囲の温度条件下に、0.5～15時間程度を要して実施される。

【0063】

【化12】

※新規化合物の両者を包含しており、之等各化合物は、例えば下記反応工程-9に示す方法に従って製造することができる。

【0066】

【化13】

る。

【0068】次に、化合物(10)をハロゲン化することにより、原料化合物(2)を得ることができる。該ハロゲン化反応は、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の脱酸剤の存在下、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のハロゲン化剤と処理することにより実施される。尚、上記ハロゲン化剤は溶媒も兼ねるので特に溶媒を必要としないが、別の

不活性溶媒中でも実施でき、その場合例えばベンゼン、トルエン、キシレン等を使用できる。上記脱酸剤の使用量は、化合物(10)に対して1~10倍モル量程度とされる。反応は、室温~100℃の温度条件で0.5~2時間を要して行なわれる。

【0069】本発明化合物は、医薬的に許容される酸付加塩及び金属塩とすることができ、之等の塩も本発明化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。また上記金属塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が包含され、之等は上記各金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等を用いて常法に従い容易に製造できる。

【0070】また、本発明の一般式(1)に属する一部の化合物には、炭素原子を不斉中心とする光学活性体が存在しており、本発明は当然に之等のラセミ体も光学活性体もいずれをも包含する。

【0071】上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、上記光学活性体の分割手段をも含めて、通常10の分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のいずれをも採用することができ、その例としては、例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0072】本発明化合物は、通常これを有効成分とし、適当な製剤担体を用いて一般的な医薬製剤の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0073】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0074】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウ

ム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0075】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0076】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を使用できる。

【0077】カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0078】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調整される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0079】更に、医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0080】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0081】上記医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物(有効成分化合物)の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1~70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0082】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液

剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0083】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0084】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0085】

【実施例1】

(1) 5-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

3-アミノピラゾール100gと3-オキソヘプタン酸メチルエステル190gのトルエン120ml懸濁液を100℃で3時間加熱還流した。冷後、トルエンを濃縮し次いでエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、次いでエーテル及びアセトニトリルで洗浄して、5-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量184g。

【0086】(2) 5-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

5-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン40gのトルエン400ml懸濁液に、オキシ塩化リン80ml及びトリエチルアミン44mlを加え、4時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残渣を氷水中に注ぎ、酢酸ナトリウムで中和した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=1：9）にて精製して、5-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを淡黄色油状物質として得た。収量41g。

【0087】(3) 7-(4-アセチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

5-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン10.0g及び4-(アセチルアミノ)チオフエノール8.0gのメタノール100ml溶液に炭酸水素ナトリウム4.0gを加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを濃縮し、残渣に水を加えた。析出した結晶を濾取し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥して、7-(4-アセチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量12.7g。

【0088】

【実施例2~実施例42】実施例1と同様にして後記第1表に示す実施例2~実施例42の各化合物を得た。

【0089】

【実施例43】

7-(2-アセチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

7-(2-アミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0gの無水酢酸20ml溶液を110℃で2時間加熱攪拌した。冷後、無水酢酸を留去し残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去した。残渣にエーテル-ヘキサンを加えて、7-(2-アセチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを黄色結晶として得た。収量0.55g。

【0090】

【実施例44~実施例46】実施例43と同様にして後記第1表に示す実施例44~実施例46の各化合物を得た。

【0091】

【実施例47】

5-ブチル-7-(4-エチルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

L1A1H₄の無水THF10ml懸濁液に7-(4-アセチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0gの無水THF5ml溶液を氷冷下に加えた。同温度にて30分間攪拌し、更に室温で1時間攪拌した。酢酸エチル及び水を加えて過剰のL1A1H₄を分解後、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/4）で精製した。こうして得られた結晶をヘキサンで洗浄して、5-ブチル-7-(4-エチルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量0.15g。

【0092】

【実施例48】

7-(4-アセチルメチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成

7-(4-アセチルアミノ)チオフエニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン2.0gのDMF10ml溶液に水素化ナトリウム0.26gを氷冷下に加え、同温度にて30分間攪拌した。ついでヨウ化メチル1.1mlを加え室温にて30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を濾取し、水及びエーテルで洗浄して、7-(4-アセチルメチルアミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量1.9g。

【0093】

【実施例49及び実施例50】実施例48と同様にして後記第1表に示す各化合物を製造した。

【0094】

【実施例51】

5-ブチル-7-(4-メチルスルホニルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成
7-(4-アミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0gのジクロロメタン30ml溶液に塩化メタンスルホニル0.4g及びピリジン0.4gを加え室温下に12時間撹拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン／ジクロロメタン＝5／1）で精製し、エーテルから結晶化させて、5-ブチル-7-(4-メチルスルホニルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量0.43g。

【0095】

【実施例52】

5-ブチル-7-(4-エトキシカルボニルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成
7-(4-アミノ)フェニルチオ-5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0gのジクロロメタン50ml溶液にクロロ炭酸エチル0.4g及びピリジン0.4gを加え室温下に2時間撹拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製し、エーテルから結晶化させて、5-ブチル-7-(4-エトキシカルボニルアミノ)フェニルチオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを無色結晶として得た。収量0.21g。

【0096】

20

【実施例53】

5-ブチル-7-(5-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)チオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの合成
5-ブチル-7-メルカプトピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0g及び5-ブチル-7-クロロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.0gのDMF10ml溶液に炭酸カリウム0.67gを加え室温にて2時間撹拌した。反応後、水を加え析出した結晶を濾取し、水及びエーテルで洗浄して、5-ブチル-7-(5-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)チオピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを淡黄色結晶として得た。収量1.47g。

【0097】

【実施例54】

4-ビス(5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)アミノピリジンの合成
5-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン2.5gのDMF溶液に4-アミノピリジン1.1g及び炭酸カリウム1.6gを加え80℃で1時間撹拌した。冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4）で精製した。エーテル／ヘキサンから結晶化して、4-ビス(5-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)アミノピリジンを黄色結晶として得た。収量0.58g。

【0098】

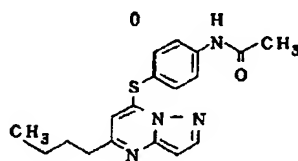
【実施例55～72】実施例1と同様にして後記第1表に示す各化合物を製造した。

【0099】上記各実施例で得られた化合物の構造及び物性を下記第1表に示す。

【0100】

【表1】

実施例1
構造



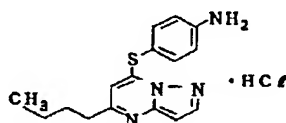
融点: 89-90℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.74 (2H, t, J=7.9), 5.38 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=2.3), 7.41 (2H, d, J=8.4), 7.50 (2H, d, J=8.4), 8.02 (1H, d, J=2.3), 8.14 (1H, s)

[0101]

* * [表2]
第 1 表 (続き)

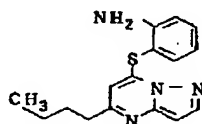
実施例2
構造



融点: 185-187℃ (分解)

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3), 1.2-1.5 (2H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.8), 4.07 (2H, br s), 5.93 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=2.2), 6.80 (2H, d, J=8.7), 7.44 (2H, d, J=8.7), 8.13 (2H, d, J=2.2)

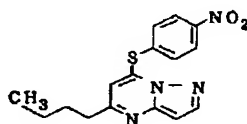
実施例3
構造



融点: 132-136℃ (HCl塩として)

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.7), 5.43 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=2.5), 7.2-7.4 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=2.5), 7.7-7.8 (2H, m), 11.49 (2H, s)

実施例4
構造



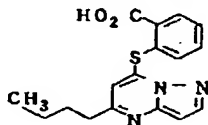
融点: 105-107℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.4 (2H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.9), 6.05 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=2.5), 7.85 (2H, d, J=8.9), 8.15 (1H, d, J=2.5), 8.38 (2H, d, J=8.9)

[0102]

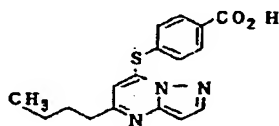
50 [表3]

第 1 表 (続き)

実施例5
構造

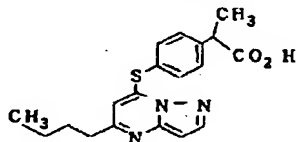
融点: 145-146°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.4)、
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、
 2.78 (2H, t, J=7.7)、6.68 (1H, d, J=2.5)、
 6.71 (1H, s)、7.4-7.6 (3H, m)、
 7.96 (1H, d, J=7.4)、8.06 (1H, d, J=2.5)、

実施例6
構造

融点: 175-180°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=7.4)、
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、
 2.67 (2H, t, J=7.7)、5.99 (1H, s)、
 6.65 (1H, d, J=2.5)、7.82 (2H, d, J=8.4)、
 8.18 (1H, d, J=2.5)、8.29 (2H, d, J=8.4)、

実施例7
構造

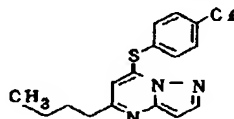
融点: 152-154°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.2)、
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、
 1.62 (3H, d, J=6.9)、2.64 (2H, t, J=7.9)、
 3.89 (1H, q, J=6.9)、5.92 (1H, s)、
 6.60 (1H, d, J=2.5)、7.54 (2H, d, J=7.9)、
 7.66 (2H, d, J=7.9)、8.15 (1H, d, J=2.5)、

【0103】

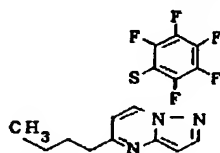
【表4】

第 1 表 (続表)

実施例8
精造

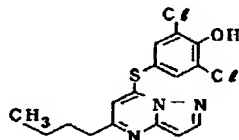
融点: 121-122°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.4)、
 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、
 2.65 (2H, t, J=7.9)、5.89 (1H, s)、
 6.60 (1H, d, J=2.5)、7.55 (2H, d, J=8.4)、
 7.65 (2H, d, J=8.4)、8.15 (1H, d, J=2.5)、

実施例9
精造

融点: 110-112°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.2)、
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、
 2.72 (2H, t, J=7.7)、5.98 (1H, s)、
 6.64 (1H, d, J=2.5)、8.16 (1H, d, J=2.5)、

実施例10
精造

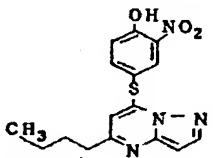
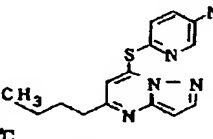
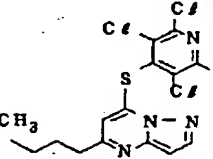
融点: 189-191°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.2)、
 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、
 2.69 (2H, t, J=7.8)、3.50 (1H, s)、
 5.94 (1H, s)、6.60 (1H, d, J=2.3)、
 7.63 (2H, s)、8.14 (1H, d, J=2.3)

[0104]

[表5]

第 1 表 (続き)

<p>実施例11 構造</p>  <p>融点: 121-122°C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.3), 1.3-1.4 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.9), 7.37 (1H, d, J=8.5), 7.86 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.15 (1H, d, J=2.5), 8.51 (1H, d, J=2.2), 10.87 (1H, s)</p>	<p>実施例12 構造</p>  <p>融点: 97-98°C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.98 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.6), 6.70 (1H, d, J=2.2), 7.15 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.7, 0.5), 8.03 (1H, d, J=2.2), 8.39 (1H, dd, J=8.7, 2.7), 9.19 (1H, dd, J=2.7, 0.5)</p>
<p>実施例13 構造</p>  <p>融点: 161-163°C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.7), 6.02 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=2.3), 8.13 (1H, d, J=2.3)</p>	

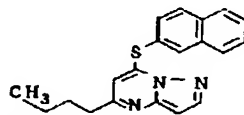
【0105】

【表6】

第 1 表 (続き)

実施例14

構造

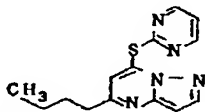


融点: 99-101°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.83 (3H, t, J=7.3),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.6 (2H, m),
 2.57 (2H, t, J=7.8), 5.93 (1H, s),
 6.60 (1H, d, J=2.2), 7.6-7.7 (3H, m),
 7.9-8.0 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=2.2),
 8.28 (1H, s)

実施例15

構造

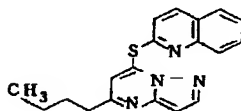


融点: 77-78°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.87 (2H, t, J=7.9), 6.66 (1H, d, J=2.5),
 7.11 (1H, t, J=5.0), 7.33 (1H, s),
 8.03 (1H, d, J=2.5), 8.53 (2H, d, J=5.0)

実施例16

構造



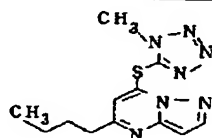
融点: 59-62°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.74 (2H, t, J=7.7), 6.63 (1H, t, J=2.5),
 6.89 (1H, s), 7.5-7.7 (2H, m),
 7.8-7.9 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m),
 8.11 (1H, d, J=2.5), 8.20 (1H, d, J=8.9)

[0106]

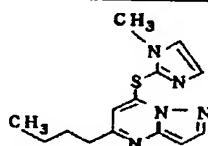
[表7]

第 1 表 (続き)

実施例17
構造

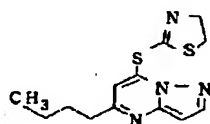
融点: 75-76°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.3),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.77 (2H, t, J=7.9), 4.24 (3H, s),
 6.12 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=2.5),
 8.10 (1H, d, J=2.5).

実施例18
構造

融点: 89-91°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.2),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.7 (2H, m),
 2.67 (2H, t, J=7.8), 3.78 (3H, s),
 5.85 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=2.2),
 7.28 (1H, d, J=1.2), 7.38 (1H, t, J=1.2),
 8.14 (1H, d, J=2.2).

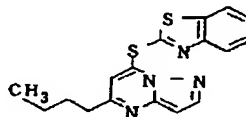
実施例19
構造

融点: 55-60°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.84 (2H, t, J=7.8), 3.47 (2H, t, J=8.2),
 4.88 (2H, t, J=8.2), 6.64 (1H, d, J=2.2),
 7.41 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=2.2).

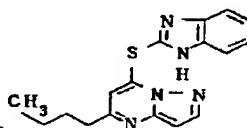
[0107]

[表8]

実施例20
精 造

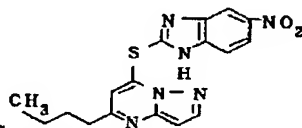
融 点: 99-101℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.3)、
1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、
2.73 (2H, t, J=7.7)、6.64 (1H, d, J=2.3)、
6.73 (1H, s)、7.5-7.7 (2H, m)、
7.9-8.0 (1H, m)、8.14 (1H, d, J=2.3)、
8.1-8.2 (1H, m)

実施例21
精 造

融 点: 127-129℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (3H, t, J=7.4)、
1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、
2.63 (2H, t, J=7.9)、6.57 (1H, s)、
6.59 (1H, d, J=2.3)、7.2-7.4 (2H, m)、
7.5-7.6 (1H, m)、7.8-7.9 (1H, m)、
8.10 (1H, d, J=2.3)、11.88 (1H, br s)

実施例22
精 造

融 点: 176-178℃

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm):
0.91 (3H, t, J=7.4)、1.3-1.5 (2H, m)、
1.6-1.8 (2H, m)、2.75 (2H, t, J=7.7)、
6.66 (1H, d, J=2.5)、6.83 (1H, s)、7.73
(1H, d, J=8.9)、8.14 (1H, d, J=2.5)、8.28
(1H, dd, J=8.9、2.0)、8.63 (1H, d, J=2.0)

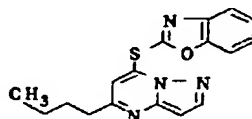
[0108]

[表9]

第 1 表 (続き)

実施例 23

構造

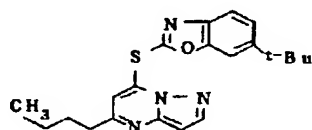


融点: 95-97°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.83 (2H, t, J=7.7), 6.66 (1H, d, J=2.0),
 7.18 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m),
 7.5-7.6 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m),
 8.11 (1H, d, J=2.0)

実施例 24

構造

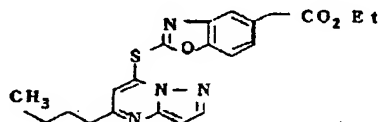


融点: 融伏物

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.40 (9H, s),
 1.6-1.8 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.9),
 6.65 (1H, d, J=2.3), 7.08 (1H, s),
 7.50 (1H, d, J=8.4), 7.59 (1H, s),
 7.72 (1H, d, J=8.4), 8.12 (1H, d, J=2.3)

実施例 25

構造



融点: 63-65°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.4),
 1.28 (3H, t, J=7.6), 1.3-1.6 (2H, m),
 1.7-1.9 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.4),
 3.76 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=7.6),
 6.66 (1H, d, J=2.5), 7.17 (1H, s),
 7.35 (1H, d, J=8.4), 7.52 (1H, d, J=8.4),
 7.72 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=2.5)

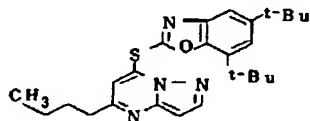
【0109】

【表10】

第 1 表 (続)

実施例 26

構造

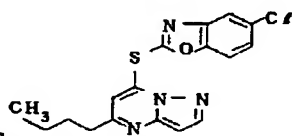


融点: 91-93°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s),
 1.7-1.9 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.9),
 6.65 (1H, d, J=2.5), 6.98 (1H, s),
 7.38 (1H, d, J=1.8), 7.67 (1H, d, J=1.8),
 8.13 (1H, d, J=2.5)

実施例 27

構造

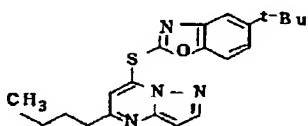


融点: 115-116°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.85 (2H, t, J=7.9), 6.67 (1H, d, J=2.2),
 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.0),
 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.76 (1H, d, J=2.0),
 8.09 (1H, d, J=2.2)

実施例 28

構造



融点: 80-83°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.41 (9H, s),
 1.7-1.8 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.4),
 6.65 (1H, d, J=2.0), 7.13 (1H, s),
 7.50 (1H, d, J=1.0), 7.81 (1H, d, J=1.0),
 8.11 (1H, d, J=2.0)

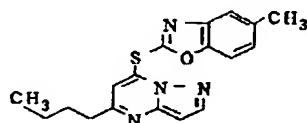
[0110]

[表11]

第 1 表 (続き)

実施例29

構造

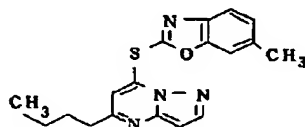


融点: 92-94°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.51 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.7),
 6.65 (1H, d, J=2.3), 7.10 (1H, s),
 7.25 (1H, d, J=8.9), 7.45 (1H, d, J=8.9),
 7.59 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=2.3)

実施例30

構造

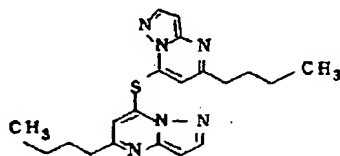


融点: 126-128°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.52 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.9),
 6.65 (1H, d, J=2.3), 7.04 (1H, s),
 7.25 (1H, d, J=8.2), 7.38 (1H, s),
 7.68 (1H, d, J=8.2), 8.11 (1H, d, J=2.3)

実施例31

構造



融点: 136-138°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.3),
 1.3-1.5 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m),
 2.76 (4H, t, J=7.8), 6.55 (2H, s),
 6.70 (2H, d, J=2.3), 8.11 (2H, d, J=2.3)

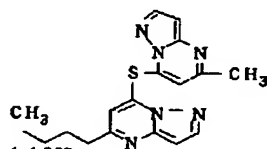
[0111]

[表12]

第 1 表 (続)

実施例32

構造

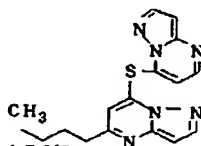


融点: 138-140°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-1.8 (2H, m),
 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.7),
 6.55 (1H, s), 6.56 (1H, s),
 6.68 (1H, d, J=2.6), 6.70 (1H, d, J=2.6),
 8.11 (1H, d, J=2.6), 8.12 (1H, d, J=2.6)

実施例33

構造

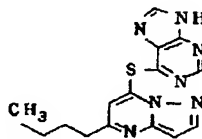


融点: 155-156°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.80 (2H, t, J=7.9), 6.52 (1H, d, J=4.4),
 6.73 (1H, d, J=2.0), 6.74 (1H, s),
 6.83 (1H, d, J=2.5), 8.11 (1H, d, J=2.0),
 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.32 (1H, d, J=4.4)

実施例34

構造



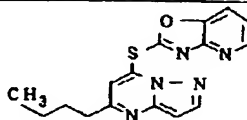
融点: 155-157°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.86 (2H, t, J=7.9), 6.69 (1H, d, J=2.5),
 7.25 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.5),
 8.25 (1H, s), 8.67 (1H, s)

【0112】

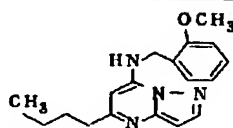
【表13】

第 1 表 (続き)

実施例35
構造

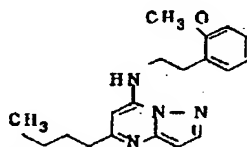
融点: 87-88°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.3),
 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
 2.87 (2H, t, J=7.8), 6.68 (1H, d, J=2.3),
 7.35 (1H, dd, J=8.2, 5.0), 7.71 (1H, s),
 7.85 (1H, dd, J=8.2, 1.4),
 8.08 (1H, d, J=2.3),
 8.61 (1H, dd, J=5.0, 1.4)

実施例36
構造

融点: 99-101°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.70 (2H, t, J=7.9), 3.89 (3H, s),
 4.58 (2H, brs), 5.90 (1H, s),
 6.39 (1H, d, J=2.3), 6.67 (1H, brs),
 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.4 (2H, m),
 7.94 (1H, d, J=2.3)

実施例37
構造

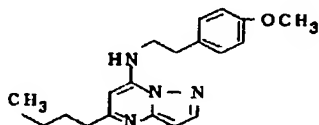
融点: 73-75°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.7),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.70 (2H, t, J=7.7), 3.06 (2H, t, J=6.9),
 3.5-3.6 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.82 (1H, s),
 6.37 (1H, d, J=2.3), 6.71 (1H, brs),
 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.3 (2H, m),
 7.92 (1H, d, J=2.3)

[0113]

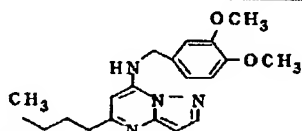
[表14]

第 1 表 (続き)

実施例38
構造

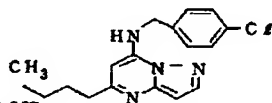
融点: 黄色結状物

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.4)、
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、
 2.70 (2H, t, J=7.9)、2.98 (2H, t, J=7.2)、
 3.5-3.6 (2H, m)、3.80 (3H, s)、5.77 (1H, s)、
 6.31 (1H, br s)、6.39 (1H, d, J=2.3)、
 6.87 (2H, d, J=8.7)、7.16 (2H, d, J=8.7)、
 7.92 (1H, d, J=2.3)

実施例39
構造

融点: 65-66℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4)、
 1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、
 2.71 (2H, t, J=7.7)、3.87 (3H, s)、
 3.89 (3H, s)、4.51 (2H, d, J=5.9)、
 5.85 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=2.0)、
 6.59 (1H, br t)、6.8-7.0 (3H, m)、
 7.95 (1H, d, J=2.0)

実施例40
構造

融点: 89-92℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.2)、
 1.3-1.4 (2H, m)、1.6-1.7 (2H, m)、
 2.69 (2H, t, J=7.7)、4.55 (2H, d, J=5.9)、
 5.77 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=2.3)、
 6.82 (1H, br t)、7.2-7.4 (4H, m)、
 7.94 (1H, d, J=2.3)

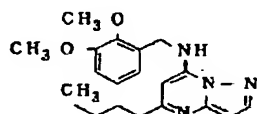
[0114]

[表15]

第 1 表 (続き)

実施例41

精 造

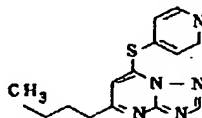


融 点: 83-85°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.71 (2H, t, J=7.7), 3.88 (3H, s),
 3.90 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=5.9),
 5.91 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=2.3),
 6.84 (1H, br t), 6.9-7.0 (2H, m),
 7.0-7.1 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=2.3)

実施例42

精 造

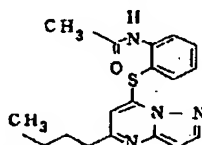


融 点: 98-100°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.4),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.78 (2H, t, J=7.7), 6.35 (1H, s),
 7.57 (2H, dd, J=4.3, 1.5), 8.49 (1H, s),
 8.82 (2H, dd, J=4.3, 1.5)

実施例43

精 造



融 点: 88-90°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.2),
 1.4-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.63 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.7),
 5.52 (1H, s), 6.22 (1H, d, J=2.0),
 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m),
 7.7-7.9 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=2.0),
 11.87 (1H, br s)

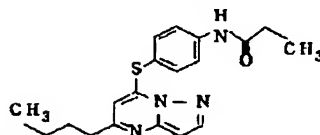
【0115】

【表16】

第 1 表 (続き)

実施例44

精 造

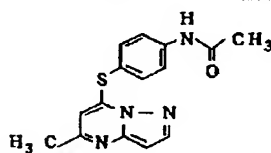


融 点: 60-62℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.4),
 1.26 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m),
 1.7-1.9 (2H, m), 2.7-2.8 (4H, m),
 6.38 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=2.5),
 7.40 (2H, d, J=8.4), 7.50 (2H, d, J=8.4),
 8.03 (1H, d, J=2.5), 8.14 (1H, br s)

実施例45

精 造

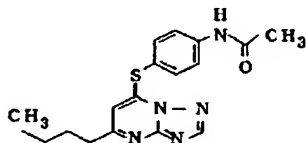


融 点: 235-240℃ (分解)

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.26 (3H, s),
 2.42 (3H, s), 5.90 (1H, s),
 6.56 (1H, d, J=2.5), 7.53 (1H, br s),
 7.64 (2H, d, J=8.4), 7.73 (2H, d, J=8.4),
 8.14 (1H, d, J=2.5)

実施例46

精 造



融 点: 117-120℃

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm):
 0.89 (3H, t, J=7.4), 1.2-1.4 (2H, m),
 1.6-1.7 (2H, m), 2.22 (3H, s),
 2.72 (2H, t, J=7.7), 6.18 (1H, s),
 7.61 (2H, d, J=8.7), 7.84 (2H, d, J=8.7),
 8.46 (1H, s)

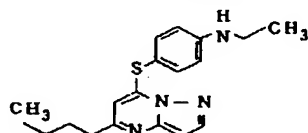
【0116】

【表17】

第 1 表 (続き)

実施例47

構造

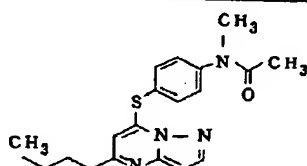


融点: 98-100°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.4),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7.2),
 1.5-1.7 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.9),
 3.2-3.4 (2H, m), 4.01 (1H, br), 5.95 (1H, s),
 6.55 (1H, d, J=2.5), 6.71 (2H, d, J=8.7),
 7.44 (2H, d, J=8.7), 8.13 (1H, d, J=2.5)

実施例48

構造

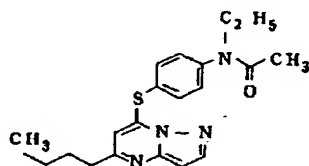


融点: 166-168°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.4),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 2.02 (3H, s),
 2.65 (2H, t, J=7.7), 3.38 (3H, s), 5.93 (1H, s),
 6.60 (1H, d, J=2.3), 7.41 (2H, d, J=8.4),
 7.76 (2H, d, J=8.4), 8.15 (1H, d, J=2.3)

実施例49

構造



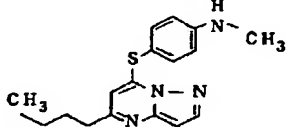
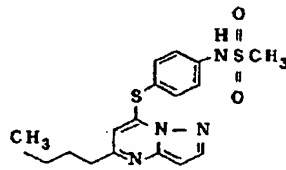

融点: 158-160°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.3),
 1.18 (3H, t, J=7.2), 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.7
 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.7),
 3.85 (2H, q, J=7.2), 5.91 (1H, s), 6.60 (1H, d,
 J=2.3), 7.38 (2H, d, J=8.4), 7.77 (2H, d,
 J=8.4), 8.16 (1H, d, J=2.3)

[0117]

[表18]

第 1 表 (続き)

<p>実施例50 構造</p>  <p>融点: 121-122℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.4)、 1.2-1.4 (2H, m)、1.5-1.7 (2H, m)、 2.63 (2H, t, J=7.9)、2.93 (3H, d, J=5.0)、 4.18 (1H, q, J=5.0)、5.95 (1H, s)、 6.55 (1H, d, J=2.5)、6.71 (2H, d, J=8.4)、 7.45 (2H, d, J=8.4)、8.18 (1H, d, J=2.5)</p>	<p>実施例51 構造</p>  <p>融点: 178-180℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3)、 1.3-1.5 (2H, m)、1.6-1.7 (2H, m)、 2.65 (2H, t, J=7.8)、3.17 (3H, s)、 5.91 (1H, s)、6.59 (1H, d, J=2.2)、 7.40 (2H, d, J=8.6)、7.69 (2H, d, J=8.6)、 8.14 (1H, d, J=2.2)</p>
<p>実施例52 構造</p>  <p>融点: 75-76℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3)、 1.3-1.4 (2H, m)、1.35 (3H, t, J=7.2)、 1.6-1.7 (2H, m)、2.65 (2H, t, J=7.8)、 4.28 (2H, q, J=7.2)、5.90 (1H, s)、 6.57 (1H, d, J=2.3)、6.92 (1H, br s)、 7.6-7.7 (4H, m)、8.14 (1H, d, J=2.3)</p>	

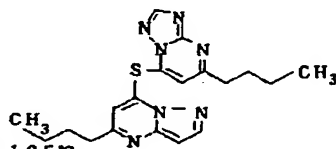
【0118】

【表19】

第 1 表 (続き)

実施例53

精 造

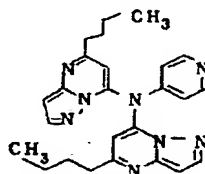


融 点: 184-185°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, t, J=7.4),
 0.93 (3H, t, J=7.4), 1.2-1.5 (4H, m),
 1.6-1.8 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=7.7),
 2.84 (2H, t, J=7.7), 6.61 (1H, s),
 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.83 (1H, s),
 8.07 (1H, d, J=2.5), 8.44 (1H, s)

実施例54

精 造



融 点: 170-172°C (分解)

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4),
 0.99 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.6 (4H, m),
 1.7-1.9 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=7.9),
 2.89 (2H, t, J=7.9), 6.31 (1H, s),
 6.53 (1H, d, J=2.0), 6.63 (2H, d, J=7.9),
 6.64 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=2.5),
 7.76 (2H, d, J=7.9), 8.03 (1H, d, J=2.0),
 8.16 (1H, d, J=2.5),

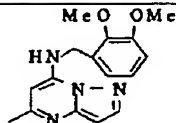
【0119】

【表20】

第 1 表 (続き)

実施例55

精 造

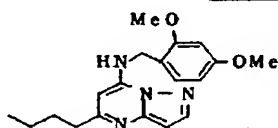


融 点: 153-155°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.48 (3H, s),
 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s),
 4.59 (2H, d, J=5.9), 5.90 (1H, s),
 6.37 (1H, d, J=2.2), 6.68 (1H, br t),
 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m),
 7.03 (1H, d, J=2.2)

実施例56

精 造

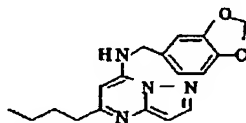


融 点: 86-88°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.2),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.71 (2H, t, J=7.9), 3.81 (3H, s),
 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.9),
 5.91 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=2.3),
 6.4-6.5 (2H, m), 6.59 (1H, br t),
 7.19 (1H, d, J=8.4), 7.93 (1H, d, J=2.3)

実施例57

精 造



融 点: 93-95°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.4),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.70 (2H, t, J=7.7), 4.49 (2H, d, J=5.9),
 5.83 (1H, s), 5.97 (2H, s),
 6.42 (1H, d, J=2.3), 6.57 (1H, br t),
 6.8-6.9 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=2.3)

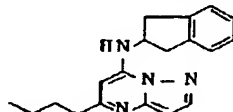
[0120]

[表21]

第 1 表 (続き)

実施例58

構造

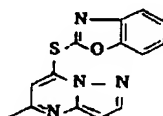


融点: 結晶物

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4),
 1.4-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m),
 2.0-2.2 (1H, m), 2.6-2.8 (3H, m),
 2.9-3.2 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m),
 6.01 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=2.5),
 6.50 (1H, d, J=7.9), 7.2-7.4 (4H, m),
 7.92 (1H, d, J=2.5)

実施例59

構造

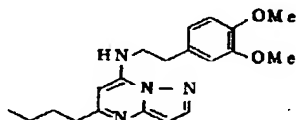


融点: 120-122℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.63 (3H, s),
 8.66 (1H, d, J=2.3), 7.17 (1H, s),
 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m),
 7.7-7.9 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=2.3)

実施例60

構造



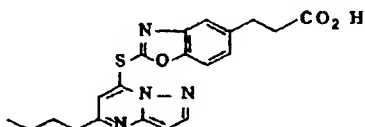
融点: 57-59℃

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.9),
 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m),
 2.71 (2H, t, J=7.7), 2.98 (2H, t, J=6.9),
 3.6-3.7 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s),
 5.79 (1H, s), 6.21 (1H, br t),
 6.39 (1H, d, J=2.5), 6.73 (1H, s),
 6.8-6.9 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=2.5)

【0121】

【表22】

第 1 表 (続き)

実施例61
精 造

融 点: 118-120°C

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3)、

1.2-1.4 (2H, m)、1.6-1.8 (2H, m)、

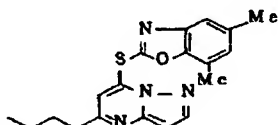
2.81 (2H, t, J=7.4)、2.80 (2H, t, J=7.6)、

2.97 (2H, t, J=7.4)、7.23 (1H, d, J=2.3)、

7.29 (1H, s)、7.26 (1H, dd, J=8.6, 1.6)、

7.67 (1H, d, J=8.6)、7.68 (1H, d, J=1.6)、

8.21 (1H, d, J=2.3)

実施例62
精 造

融 点: 98-100°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.2)、

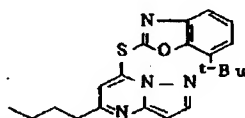
1.3-1.5 (2H, m)、1.7-1.8 (2H, m)、

2.47 (3H, s)、2.49 (3H, s)、

2.80 (2H, t, J=7.7)、6.65 (1H, d, J=2.0)、

7.06 (2H, s)、7.42 (1H, s)、

8.12 (1H, d, J=2.0)

実施例63
精 造

融 点: 80-82°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.2)、

1.3-1.5 (2H, m)、1.42 (9H, s)、

1.6-1.8 (2H, m)、2.79 (2H, t, J=7.9)、

6.66 (1H, d, J=2.2)、7.02 (1H, s)、

7.3-7.4 (2H, m)、7.67 (1H, dd, J=7.2, 1.8)、

8.12 (1H, d, J=2.2)

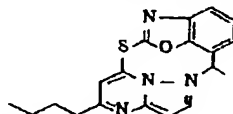
【0122】

【表23】

第 1 表 (続き)

実施例64

構造

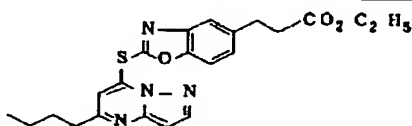


融点: 73-75°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.3),
 1.36 (6H, d, J=6.9), 1.3-1.5 (2H, m),
 1.6-1.8 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8),
 3.32 (1H, quintet, J=6.9), 6.65 (1H, d, J=1.3),
 7.08 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=7.6),
 7.36 (1H, t, J=7.6), 7.64 (1H, d, J=7.6),
 8.12 (1H, d, J=1.3)

実施例65

構造

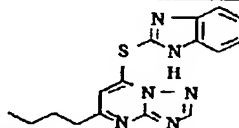


融点: 68-70°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.3),
 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.3-1.5 (2H, m),
 1.7-1.8 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.6),
 2.83 (2H, t, J=7.8), 3.10 (2H, t, J=7.6),
 4.14 (2H, q, J=7.0), 6.65 (1H, d, J=2.3),
 7.17 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=8.6, 1.6),
 7.48 (1H, d, J=8.6), 7.63 (1H, d, J=1.6),
 8.10 (1H, d, J=2.3)

実施例66

構造



融点: 180-182°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.85 (3H, t, J=7.3),
 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (2H, m),
 2.66 (2H, t, J=7.8), 6.58 (1H, s),
 7.3-7.5 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.2),
 7.89 (1H, d, J=7.4), 8.42 (1H, s),
 11.93 (1H, s)

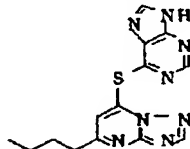
[0123]

【表24】

第 1 表 (続き)

実施例67

構造



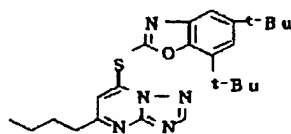
融点: 170-172°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm):

0.98 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.4 (2H, m),
1.7-1.9 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=7.7),
7.54 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, s),
8.66 (1H, s)

実施例68

構造

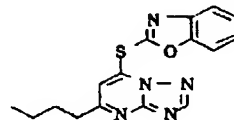


融点: 170-172°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

0.93 (3H, t, J=7.4), 1.41 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.3-1.5 (2H, m),
1.7-1.9 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.9),
7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.67 (1H, s),
8.48 (1H, s)

実施例69



融点: 112-114°C

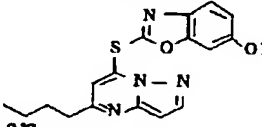
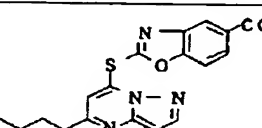
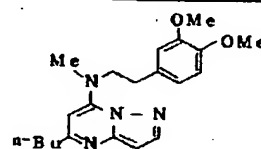
NMR (CDCl₃) δ (ppm):

0.96 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m),
2.95 (2H, t, J=7.9), 7.4-7.5 (2H, m),
7.48 (1H, s), 7.5-7.6 (1H, m),
7.8-7.9 (1H, m), 8.45 (1H, s)

【0124】

【表25】

第 1 表 (続き)

<p>実施例70 構造</p>  <p>融点: 138-140℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.7), 6.65 (1H, d, J=2.3), 6.94 (1H, dd, J=8.9, 2.5), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=2.5), 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.9), 8.12 (1H, d, J=2.3)</p>	<p>実施例71 構造</p>  <p>融点: 181-182℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.7), 6.69 (1H, d, J=2.5), 7.32 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.6), 8.10 (1H, d, J=2.5), 8.18 (1H, dd, J=8.6, 1.7), 8.48 (1H, d, J=1.7)</p>
<p>実施例72</p>  <p>融点: 56-58℃ NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.9), 2.93 (2H, t, J=7.7), 3.13 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.27 (2H, t, J=7.7), 5.75 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=2.0), 6.7 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=2.0)</p>	

【0125】以下、本発明化合物を有効成分とする医薬製剤の調製例を製剤例として挙げ、ついで薬理試験例を挙げる。

【0126】

【製剤例1】錠剤の調製

実施例26で得た化合物	300g
乳糖 (日本薬局方品)	35g
コーンスターチ (日本薬局方品)	20g
カルボキシメチルセルロースカルシウム (日本薬局方品)	15g
メチルセルロース (日本薬局方品)	8g
ステアリン酸マグネシウム	2g

即ち、上記処方に従い、実施例26で得た本発明化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて顆粒化し、24メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグネシウムと混合後、打錠 (プレス) して錠剤を調製した。

* 有効成分化合物として実施例26で得られた化合物を用い、1錠当たりその300mgを含有する錠剤 (1000錠) を、次の処方により調製した。

【0127】

【0128】

【製剤例2】カプセル剤の調製

有効成分として実施例23で得られた本発明化合物を用い、1カプセル当たりその250mgを含有する硬質ゼラチンカプセル (1000個) を、次の処方により調製した。

【0129】

実施例23で得た化合物	250g
結晶セルロース（日本薬局方品）	30g
コーンスターチ（日本薬局方品）	17g
タルク（日本薬局方品）	2g
ステアリン酸マグネシウム	1g

即ち、上記処方に従い各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセルを得た。

【0130】

実施例41で得た化合物	500g
結晶セルロース（日本薬局方品）	100g
コーンスターチ（日本薬局方品）	250g
乳糖（日本薬局方品）	100g
カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	40g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（日本薬局方品）	10g

即ち、上記処方に従い、本発明化合物、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合後、ヒドロキシプロピルメチルカルロース水溶液を加えて混練し、押出し造粒機にて造粒し、50℃で2時間乾燥して、目的とする顆粒剤を得た。

【0132】

【薬理試験例1】6週齢ウィスター系雄性ラット1群7匹を用い、まず各ラットの左後肢足趾の疼痛閾値を圧刺激痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダー・セリット法（Randall, L.O. and Sellitto, J.I., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)）に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

【0133】上記前値測定1時間後に、2.0%イースト懸濁液を各ラットの左後肢足趾皮下に0.1mlずつ注

*【製剤例3】 顆粒剤の調製

有効成分として実施例41で得られた本発明化合物を用い、1g当りその500mgを含有する顆粒剤（100

100g）を、次の処方により調製した。

* 【0131】

500g
100g
250g
100g
40g
10g

※射し、実験群には、更に本発明化合物の5%アラビアゴム懸濁液を、対照群には5%アラビアゴム懸濁液のみ（供試化合物を含まない）を、それぞれイースト注射直後に、10ml/kgの割合で、経口投与した。

【0134】次にイースト注射の3時間後に、各群ラットの左後肢足趾の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、「後値」とした。

【0135】各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（%）を次式に従って算出した。

【0136】疼痛閾値回復率（%）＝〔（実験群平均後値）－（対照群平均後値）〕／〔（対照群前値）－（対照群平均後値）〕×100

30 得られた結果を下記第2表に示す。

【0137】

【表26】

第2表

実施例No.	投与量 (mg/kg)	疼痛閾値回復率 (%)
1	10	48.5
11	10	68.2
23	10	86.1
26	3	65.2
31	10	44.5
41	10	54.5

【0138】第2表より、本発明化合物は優れた鎮痛作

用を奏し得ることが明らかである。

特開平7-309872

(51) Int. Cl. ³

識別記号

F I

ABF

ABN

ACD

301

3 1 1

(72) 発明者 小原 正之

徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越11
-28

徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43

THIS PAGE BLANK (USPTO)